

Arterial spin labeling and DTI in evaluation on cerebral perfusion and white matter of cerebral small vessel disease patients

LIU Jianping, ZHAO Hai, GAO Mingyong*, XIE Haiqun, LU Ruiliang, LIANG Xuemei
(Department of Medical Imaging, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the occult damages of normal appearing white matter (NAWM) in patients with small vessel disease (cSVD) with DTI and arterial spin labeling (ASL) techniques. **Methods** Twenty-three patients with cSVD (cSVD group) and 13 matched volunteers (control group) underwent conventional MR, DTI and ASL examinations. Fractional anisotropy (FA), apparent diffusion coefficient (ADC) values and cerebral blood flow (CBF) were measured symmetrically on bilateral frontal and parietal lobes white matter, centrum semiovale, genu and splenium of corpus callosum and compared between the two groups. *Pearson* correlation analysis was used to determine the correlation of FA, ADC value with CBF. **Results** FA value on bilateral frontal and parietal lobes NAWM in cSVD group were lower than those in control group, and ADC value were higher than control group. Compared with control group, the decreased FA value on bilateral centrum semiovale and decreased CBF on right centrum semiovale was demonstrated in cSVD group. In cSVD group, the FA value of bilateral frontal and parietal lobes NAWM, and right centrum semiovale were positively correlated with CBF ($r=0.51, 0.46, 0.22, 0.27, 0.33$, all $P<0.05$) and the ADC value of bilateral frontal lobes NAWM were negatively correlated with CBF ($r=-0.50, -0.38$, both $P<0.05$). **Conclusion** The occult damage of NAWM can be detected using DTI and ASL techniques.

[Key words] Cerebral small vessel disease; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging; Arterial spin labeling
DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.08.006

基于动脉自旋标记及 DTI 评价脑小血管病患者脑灌注及白质微结构变化

刘健萍, 赵海, 高明勇*, 谢海群, 卢瑞梁, 梁雪梅
(佛山市第一人民医院影像科, 广东 佛山 528000)

[摘要] **目的** 应用动脉自旋标记(ASL)及 DTI 技术探讨脑小血管病(cSVD)患者常规扫描表现正常白质(NAWM)区脑灌注及白质微结构变化。**方法** 对 23 例 cSVD 患者(cSVD 组)及 13 名年龄、性别匹配的健康志愿者(对照组)行常规 MR、ASL 及 DTI 检查,测量双侧额叶、顶叶、半卵圆中心、胼胝体膝部及压部常规扫描 NAWM 区的各向异性分数(FA)值、表观扩散系数(ADC)值、脑血流量(CBF)值,比较 cSVD 组与对照组间的差异,并进一步分析 cSVD 组 FA 值及 ADC 值与 CBF 值的相关性。**结果** cSVD 组双侧额叶、顶叶 FA 值较对照组减低,ADC 值升高(P 均 <0.05);双侧半卵圆中心 FA 值及右侧半卵圆中心 CBF 值均较对照组减低(P 均 <0.05)。双侧额叶、顶叶白质及右侧半卵圆中心的 FA 值与 CBF 呈正相关($r=0.51, 0.46, 0.22, 0.27, 0.33$, P 均 <0.05),双侧额叶 ADC 与 CBF 值呈负相关($r=-0.50, -0.38$, P 均 <0.05)。**结论** DTI 能反映 cSVD 患者早期隐匿性脑白质损伤,以双侧额叶 FA 值改变最为明显。

[基金项目] 广东省医学科研基金项目(A2015546)、佛山市医学科研基金项目(2015189)。

[第一作者] 刘健萍(1983—),女,广东佛山人,硕士,主治医师。研究方向:磁共振诊断。E-mail: nanhaiuijp@163.com

[通信作者] 高明勇,佛山市第一人民医院影像科,528000。E-mail: gmyong163@163.com

[收稿日期] 2016-01-26 **[修回日期]** 2016-04-12

[关键词] 脑小血管病;磁共振成像;扩散张量成像;动脉自旋标记

[中图分类号] R743; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2016)08-1170-05

近年,随着对脑血管病的进一步认识及影像学技术的广泛应用,学者们对脑血管病的研究已经从大血管病变转向小血管病变。脑深部小脑梗死、脑白质病变、脑微出血及血管周围间隙扩大被公认为是脑小血管病(cerebral small vessel disease, cSVD)的重要影像学诊断指标^[1]。目前国内外多数研究聚焦于 cSVD 患者脑白质的损伤^[2-4],而对 cSVD 早期脑白质微结构改变探讨较少。本研究旨在采用动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)及 DTI 技术研究常规 MR 扫描表现正常的脑白质(normal appearing white matter, NAWM)区是否存在隐匿性损伤及其对评估疾病发展及预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月—10 月我院门诊或住院的 cSVD 患者 23 例(cSVD 组),其中男 14 例,女 9 例,年龄 48~72 岁,平均(62.0±3.0)岁。患者均接受常规 MR 扫描(头颅 MRI 主要表现为腔隙性梗死、脑微出血、脑白质高信号、脑萎缩及血管周围间隙扩大等),并行 MRA 排除大血管病变,以 2013 年《中国脑小血管病诊治共识》为 cSVD 诊断标准。排除标准:①免疫性疾病、炎症、肿瘤、中毒、多发性硬化、脑闭合性损伤及中枢神经系统疾病等导致的白质病变;②大面积脑梗死、出血性病变、皮质病变;③嗜酒、吸毒或其他精神性药物滥用者;④合并严重心、肝、肾、造血系统疾病及甲状腺疾病者;⑤不能接受头颅 MR 检查者。另选年龄和性别匹配的健康志愿者 13 名为对照组,其中男 7 名,女 6 名,年龄 43~68 岁,平均(56.3±3.9)岁。所有受检者均为右利手。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa 3.0T 超导型 MR 扫描系统,颅脑 8 通道相控阵表面线圈。所有研究对象均接受常规 MR、ASL 及 DTI 检查。常规扫描旨在评价头颅基本情况,以完成临床 cSVD 诊断。DTI 扫描采用 EPI 序列, b = 0、1 000 s/mm², TR 6 000 ms, TE 76.4 ms, 25 个采集方向,层厚 5 mm,无层间隔,FOV

24 cm×24 cm,矩阵 128×128,激励次数 1。ASL 扫描采用翻转恢复序列标记双侧颈动脉,标记层面位于中心层面下方 32 mm,标记时间 2 200 ms,延迟时间 900 ms, TR 4 500 ms, TE 50 ms, FOV 18 cm×18 cm,矩阵 64×64,层厚 5 mm,层间距 1 mm。分别扫描标记前和标记后的脑实质相同层面,得到灌注图像。

1.3 图像分析 采用 GE AW 4.3 后处理工作站 Functool 脑功能软件获得 FA 图、ADC 图、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)伪彩图。通过放置椭圆形 ROI(大小约 20~30 mm²),测量双侧额叶、顶叶、半卵圆中心、胼胝体膝部及压部 NAWM 区的 FA 值、ADC 值及 CBF 值。把 T2 FLAIR 图融合作为背景图定位测量,以保证 DTI 与 ASL 测量过程尽可能定位相同。所有测量用镜像法将 ROI 置于对侧测量并避开平扫所见病变区域,距离病变边缘至少 5 mm(图 1)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验比较 cSVD 组与对照组 FA 值、ADC 值、CBF 值的差异;cSVD 组 FA 值及 ADC 值的改变与 CBF 值相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

cSVD 组与对照组各部位 FA 值、ADC 值及 CBF 值见表 1~3。与对照组比较,cSVD 组双侧额叶、顶叶 FA 值减低,ADC 值升高(*P* 均 < 0.05);右侧额叶及双侧顶叶 CBF 值减低,左侧额叶 CBF 值稍升高(*P* 均 < 0.05);双侧半卵圆中心 FA 值及右侧半卵圆中心 CBF 值减低(*P* 均 < 0.05),ADC 值差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。两组间胼胝体膝部、压部 FA 值、ADC 值及 CBF 值差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。

双侧额、顶叶白质及右侧半卵圆中心的 FA 值与 CBF 呈正相关(*r* = 0.51、0.46、0.22、0.27、0.33, *P* 均 < 0.05),双侧额叶 ADC 与 CBF 值呈负相关(*r* = -0.50、-0.38, *P* 均 < 0.05);其余部位 FA、ADC 值与 CBF 值无相关性(表 4)。

表 1 cSVD 组与对照组不同部位的 FA 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	额叶		半卵圆中心		顶叶		胼胝体	
	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	膝部	压部
cSVD 组	0.35±0.05*	0.37±0.05*	0.40±0.07*	0.41±0.08*	0.38±0.05*	0.37±0.05*	0.81±0.06	0.85±0.04
对照组	0.40±0.03	0.41±0.04	0.42±0.05	0.42±0.03	0.41±0.03	0.40±0.04	0.83±0.06	0.87±0.04

注: * :与对照组比较, *P* < 0.05

表 2 cSVD 组与对照组不同部位的 ADC 值比较($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	额叶		半卵圆中心		顶叶		胼胝体	
	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	膝部	压部
cSVD 组	8.33±0.81*	8.18±0.07*	8.01±0.26	7.88±0.15	7.82±0.21*	8.03±0.16*	7.82±0.71	7.23±0.73
对照组	7.81±0.56	7.81±0.63	8.54±0.45	7.65±0.24	7.79±0.26	7.88±0.57	7.80±0.71	7.12±0.53

注: * :与对照组比较, $P < 0.05$

表 3 cSVD 组与对照组不同部位的 CBF 值比较($\text{ml}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	额叶		半卵圆中心		顶叶		胼胝体	
	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	膝部	压部
cSVD 组	77.58±49.46*	82.80±47.28*	62.94±30.49*	67.21±52.06	62.62±12.24*	62.71±20.35*	101.75±59.81	89.62±17.36
对照组	83.05±69.65	80.85±53.34	66.18±49.62	66.83±65.61	77.40±33.97	73.31±37.53	137.62±57.92	102.73±51.91

注: * :与对照组比较, $P < 0.05$

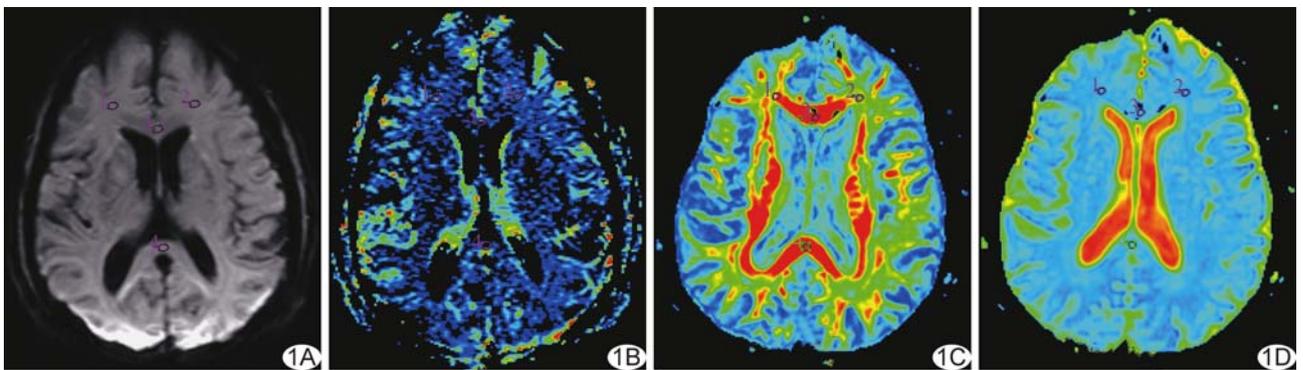


图 1 双侧额叶、胼胝体膝部及压部 ROI 放置 A. ASL 脑结构图; B. ASL CBF 图; C. DTI FA 图; D. DTI ADC 图

表 4 cSVD 组各部位 FA 值、ADC 值与 CBF 值相关性分析

部位	FA		ADC	
	r 值	P 值	r 值	P 值
右侧额叶	0.51	<0.001	-0.50	0.01
左侧额叶	0.46	0.03	-0.38	0.02
右侧半卵圆中心	0.33	0.04	-0.08	0.78
左侧半卵圆中心	0.35	0.13	-0.07	0.78
右侧顶叶	0.22	0.02	-0.15	0.19
左侧顶叶	0.27	0.01	-0.01	0.91
胼胝膝部	-0.04	0.20	-0.21	0.40
胼胝压部	0.06	0.08	-0.23	0.36

3 讨论

cSVD 占有所有脑卒中的 20%~25%^[5], 是一类基于神经解剖上血管性疾病的总称, 是指脑的小动脉、穿支动脉、毛细血管和小静脉的各种病变导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征^[6]。cSVD 主要累及供应脑深部白质的皮层支和间脑(基底核、丘脑等部位)的深穿支小动脉, 其病理生理表现为小血管壁的内皮功能障碍、血脑屏障损伤、淀粉样物质沉积等^[6]。

cSVD 的影像学主要表现为腔隙性梗死、脑微出血、脑白质高信号、脑萎缩及血管周围间隙扩大, 但常规影像学改变并不能体现 cSVD 完整的病理生理变化过程, 尤其是白质早期的隐匿损伤情况, 包括小血管血流情况及白质改变情况。

国内外多数关于 cSVD 的研究均聚焦于缺血病灶区的 DTI 或 ASL 改变^[7-9], 仅少数研究关注 cSVD 患者的脑白质损伤。DTI 的研究提示 cSVD 患者病灶区白质较健侧白质的 FA 值降低, ADC 值升高^[2], 但 ADC 值的改变各研究结果并不一致^[3-4]。全脑 DTI 直方图显示 cSVD 患者脑实质 FA 值减低, 平均扩散系数(mean diffusion, MD)升高^[10-11]。联合 MRS 的研究^[12-13]发现, cSVD 患者受损白质纤维的 N-乙酰天门冬氨酸/肌酸(N-acetyl aspartate/creatine, NAA/Cr)下降, 且与 FA 值呈正相关, 与 MD 值呈负相关(P 均<0.05)。

周滢等^[14]采用 DTI 直方图对血管性认知功能障碍患者进行研究, 发现其 NAWM 区存在白质损伤且病变严重程度与认知功能损害程度相关。但该研究采

用 DTI 直方图的研究方法,而非临床普遍采用的常规 DTI 测量方法,且未能结合 ASL 进一步对其病理生理学机制分析探讨。本研究采用 DTI 联合 ASL 技术在体无创探测 cSVD 患者的 NAWM 区发现,cSVD 组患者双侧额叶、顶叶、半卵圆中心 FA 值较对照组减低 (P 均 < 0.05),双侧额叶、顶叶 ADC 值增高 (P 均 < 0.05),其他部位 ADC 值及 FA 值差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。联合 ASL 技术进一步发现,cSVD 组右侧额叶、双侧顶叶白质 CBF 值减低 (P 均 < 0.05),说明在常规 MRI 未显示异常时,相应区域白质脑血流量降低,提示早期已存在血管损伤及灌注减低改变。左侧额叶白质 CBF 值稍升高,笔者分析可能与纳入病例左侧额叶病变不明显所致。进一步统计学分析发现,双侧额叶、顶叶 FA 值与 CBF 值呈正相关 (P 均 < 0.05),双侧额叶 ADC 值与 CBF 值呈负相关 (P 均 < 0.05),提示脑灌注量减低,神经纤维损伤加重。缺血低灌注损伤是 cSVD 重要致病机制^[15],可能与内皮功能障碍、血脑屏障损伤、淀粉样物质沉积等共同参与 cSVD 的发生,长期缺血缺氧导致神经细胞坏死凋亡、胶质增生有关^[15-16]。

FA 值是反映水分子各向异性扩散的最敏感指标,主要受神经纤维的密度、直径、排列的一致性和髓鞘的完整性影响;FA 值下降提示白质纤维完整性破坏,密度减低,排列一致性降低。ADC 值反映水分子扩散的范围与速度,细胞完整性破坏、自由水含量增加均可导致 ADC 值升高。本研究结果提示 cSVD 患者双侧额叶、顶叶白质存在隐匿性损伤,以双侧额叶明显,与 De Laat 等^[17] 研究结果类似。但本研究 cSVD 组和对照组双侧半卵圆中心的 FA 值差异有统计学意义 (P 均 < 0.05),而 ADC 值差异无统计学意义 (P 均 > 0.05),可能与两者对组织病变特异度、敏感度不同有关,前者更适于描绘细胞的完整性,后者受组织疏松程度影响较大^[18-19]。本研究认为 DTI 的 FA 值能早期发现白质受损情况,与 Williamson 等^[20] 的研究结果类似。

本研究结果显示,cSVD 组胼胝体膝部、压部 FA 值、ADC 值、CBF 值与对照组比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05),与代利文等^[3] 研究结果相似。已有研究未能对结果作分析。笔者分析主要原因为胼胝体由大脑前动脉的胼周动脉、前交通动脉、大脑后动脉、后脉络膜动脉等前后循环重叠供血^[21],由于血供丰富,胼胝体缺血梗死少见,cSVD 患者胼胝体损伤可能较轻微。

本研究的局限性:①样本量较小,尚有待进一步积累临床病例资料以深入研究 cSVD 的 DTI 及 ASL 及两者之间的关系;②未对不同严重程度 cSVD 进行分组研究,尚待进一步对轻、中、重度 cSVD 的 DTI 及 ASL 改变进行析,以研究 cSVD 病理生理的发生发展过程。

综上所述,本研究采用在体无创的研究方法,发现 cSVD 患者常规扫描表现正常白质区存在脑缺血和隐匿性白质损伤,以额叶受损明显,且脑血流量与白质损伤有关。该结果印证了微小血管的结构改变、继发性血液灌注机制损害、慢性缺血导致神经纤维缺血坏死的假说^[5,22]。DTI 及 ASL 技术的应用为 cSVD 病的研究提供了有效、敏感的评价手段,对病变的早期发现及防治具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 刘妮,高培毅.脑小血管病磁共振影像研究概况.中国卒中杂志,2014,9(5):450-454.
- [2] Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: Multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. PLoS One, 2013, 8(4):e61014.
- [3] 代利文,李惠,金朝林.脑小血管病的 DTI 及其与认知障碍相关性的研究.实用放射学杂志,2015,31(4):646-649.
- [4] 朱阿娣,张颖冬,周俊山,等.脑小血管病患者 MR 弥散张量成像的改变及其与认知功能障碍的关系.临床神经病学杂志,2014,27(3):161-164.
- [5] 张在强,王拥军.脑小血管病基础研究的争议与启示.中国卒中杂志,2013,8(6):423-425.
- [6] 肖云月,徐艳.脑小血管病病理生理机制研究进展.中国卒中杂志,2014,9(8):703-707.
- [7] 张慧丽,张颖冬,殷信道,等.磁共振弥散张量成像在脑小血管病变的应用初步研究.南京医科大学学报:自然科学版,2013,33(11):1604-1607,1612.
- [8] 张丽雅,高志翔,周旭峰,等.MR 血管成像与动脉质子自旋标记探讨脑血流异常与短暂性脑缺血发作的关系.中国医学影像技术,2009,25(12):2190-2192.
- [9] 雷立存,杜亚强,何丽,等.深部脑白质缺血与轻度认知功能障碍 MR 扩散张量成像的相关性.中国医学影像学杂志,2013,21(10):737-740.
- [10] Nitkunan A, McIntyre DJ, Barrick TR, et al. Correlations between MRS and DTI in cerebral small vessel disease. NMR Biomed, 2006, 19(5):610-616.
- [11] Van Norden AG, De Laat KF, Van Dijk EJ, et al. Diffusion tensor imaging and cognition in cerebral small vessel disease: The RUN DMC study. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(3):401-407.

- [12] Nitkunan A, Charlton RA, McIntyre DJ, et al. Diffusion tensor imaging and Mr spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008, 59(3):528-534.
- [13] Huang LA, Ling XY, Li C, et al. Study of white matter at the centrum semiovale level with magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2):2683-2690.
- [14] 周滢, 秦玲娣, 徐群, 等. 运用 DTI 直方图分析血管性认知功能障碍患者正常表现白质损害与认知功能的关系. *临床放射学杂志*, 2009, 28(8):1060-1064.
- [15] 唐杰, 付建辉. 脑小血管病的发病机制. *国际脑血管病杂志*, 2013, 21(4):293-298.
- [16] Knottnerus IL, Ten Cate H, Lodder J, et al. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(5):519-526.
- [17] De Laat KF, Van Norden AG, Van Oudheusden LJ, et al. Diffusion tensor imaging and mild parkinsonian signs in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(9):2106-2112.
- [18] 张秋娟, 郭佑民, 白芝兰, 等. 皮层下缺血性脑血管病患者弥散张量成像中脑微结构变化与整体认知功能及执行功能的独立相关性研究. *南方医科大学学报*, 2012, 32(2):193-197.
- [19] 韩翔, 吕铁, 朱珠, 等. 脑小血管病胆碱能损害影像学及认知功能的相关性研究. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(4):312-316.
- [20] Williamson J, Nyenhuis D, Stebbins GT, et al. Regional differences in relationships between apparent white matter integrity, cognition and mood in patients with ischemic stroke. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2010, 32(7):673-681.
- [21] 张春生, 董昭樱, 张静, 等. 急性胼胝体梗死的核磁共振表现与临床关系的探讨. *中风与神经疾病杂志*, 2008, 25(3):295-298.
- [22] Wardlaw JM. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1-2):66-71.

《中国医学影像技术》投稿要求(一)

1 总体要求 文稿应具有科学性、先进性、创新性和可读性,力求重点突出,论点明确,资料详实,数据可靠,结构严谨,写作规范,表达准确,文字精炼。文稿撰写应遵照国家标准 GB 7713 科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式,GB 6447 文摘编写规则,GB 7714 文后参考文献著录规则;专家述评 4 000 字左右,研究论著、综述类论文 5 000 字左右,经验交流一般不超过 2 500 字,个案报道不超过 1 000 字。

2 题目 力求高度概括、言简意赅且能反映论文的主题,文题字数一般不超过 20 个汉字,尽量不设副标题,题目中尽量不使用阿拉伯数字开头。

3 作者 作者姓名标注在文题下方,按贡献大小顺序排列,投稿后作者署名及顺序不得随意修改或变更。具备下列条件者可列为作者:①参加选题、研究工作并能解释论文有关问题者;②起草或修改论文中关键性理论或主要内容者;③能对编辑部的修改意见进行核修,并最终同意该文发表者。对研究工作有贡献的其他人可在致谢中列出。通信作者姓名旁应上标加注“*”号,其应对全文内容负责,还应具有对读者提出的质疑进行答辩的能力和义务。如有外籍作者,应征得本人同意,并附有本人签字。

4 单位 在作者的下一行写出单位的全称(具体到科室)、省市和邮政编码。署名作者分别在多个单位者,应分别写出各单位的全称(具体到科室),并用阿位伯数字在对应的署名作者右上角标注。

5 英文题目 应简明扼要,便于检索,与中文题名内容上应一致,以不超过 10 个实词为宜。除已得到整个科技界或本行业科技人员公认的缩略词语外,不宜使用缩略词语。

6 英文作者 用汉语拼音拼写,姓前名后,姓氏全部大写,名首字母大写,双名首字母大写。例如:王小五, 写作:WANG Xiaowu。依据《中国人名汉语拼音字母拼写规则》(国家标准编号:GB/28039-2011),姓氏“吕”的汉语拼音应为“LYU”。

7 英文单位 应与中文单位对应,按查阅本单位官方网站或咨询相关职能部门,规范英文单位名称。